

# Молекулярное моделирование механизмов гидролиза антибиотиков металло- $\beta$ -лактамазами и ингибирование этих ферментов

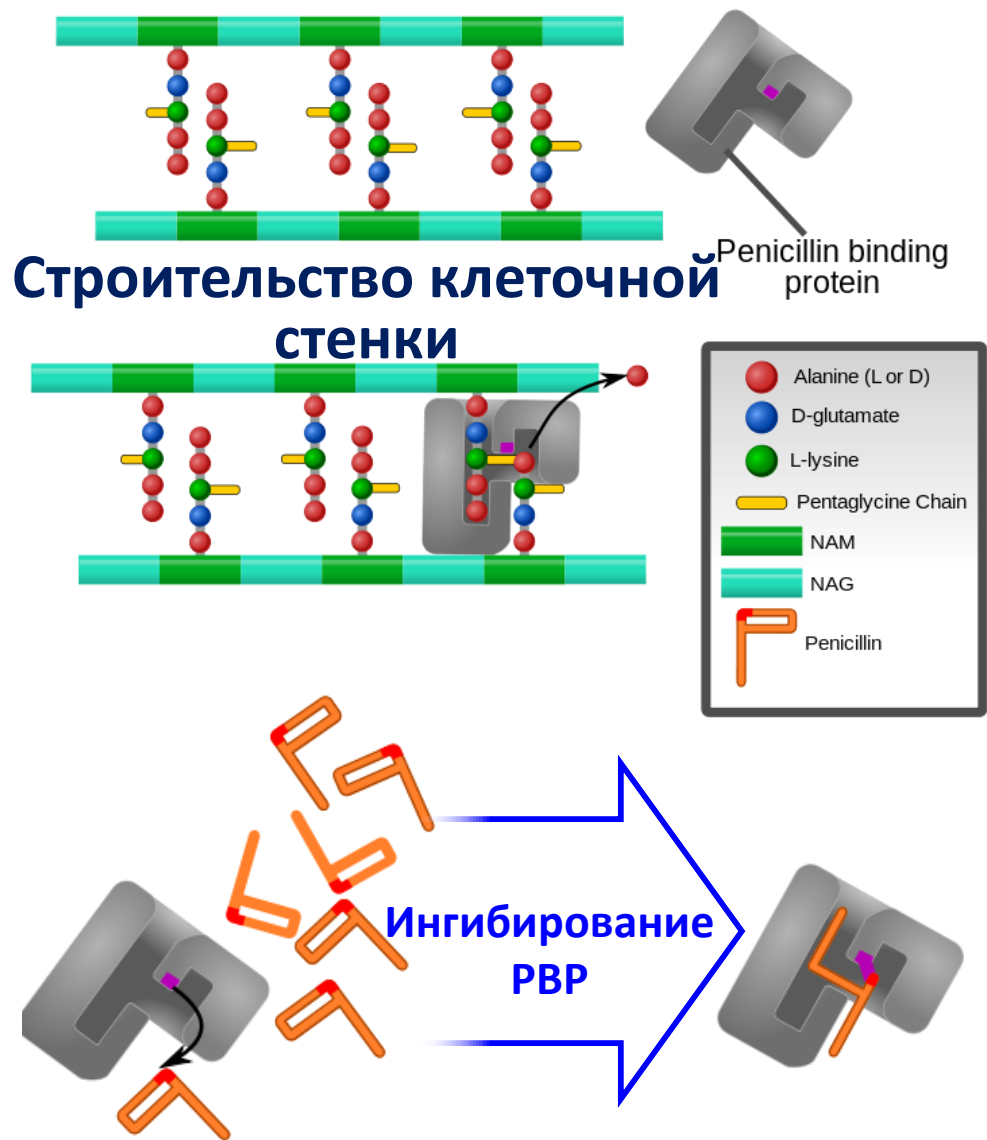
Хренова М.Г.<sup>1,2</sup>, Кривицкая А.В.<sup>2</sup>, Григоренко В.Г.<sup>1</sup>, Егоров А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова

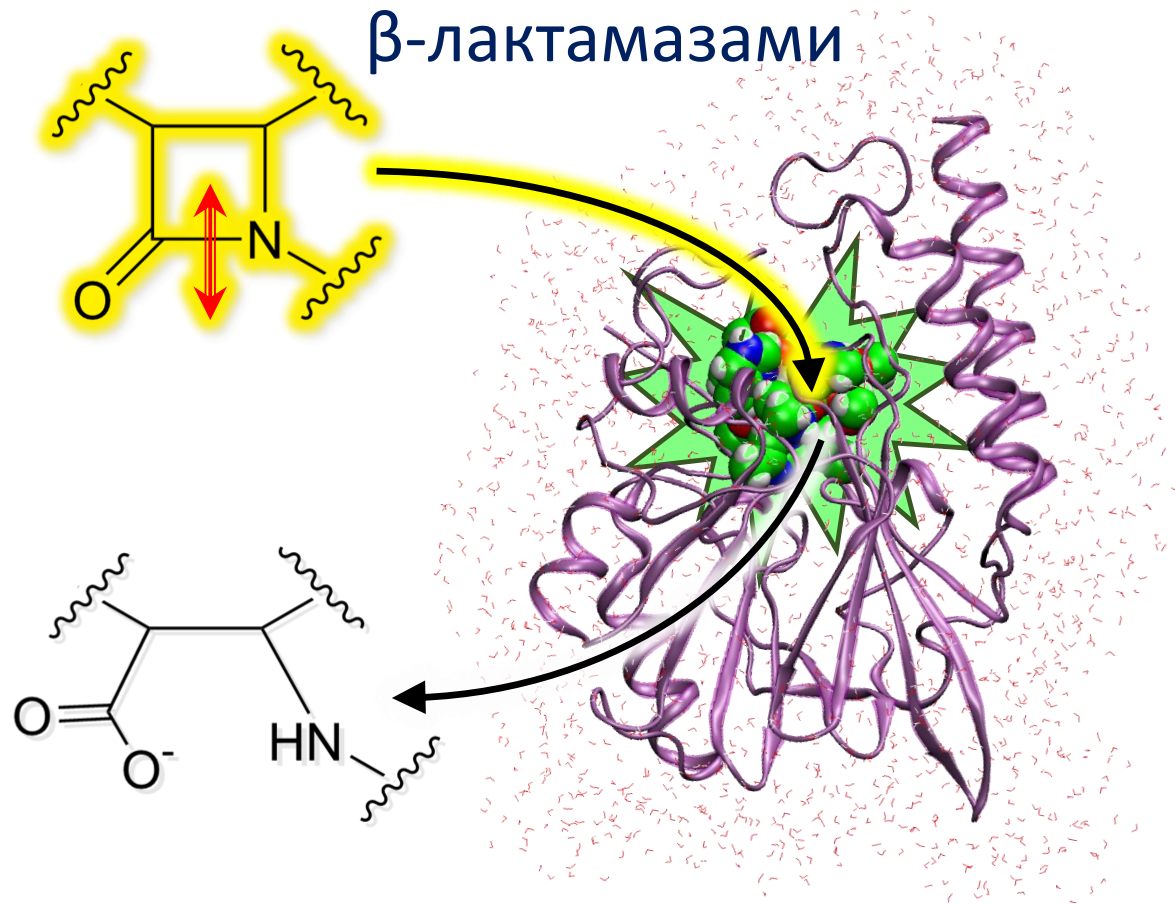
<sup>2</sup> ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

5 марта 2021 г.

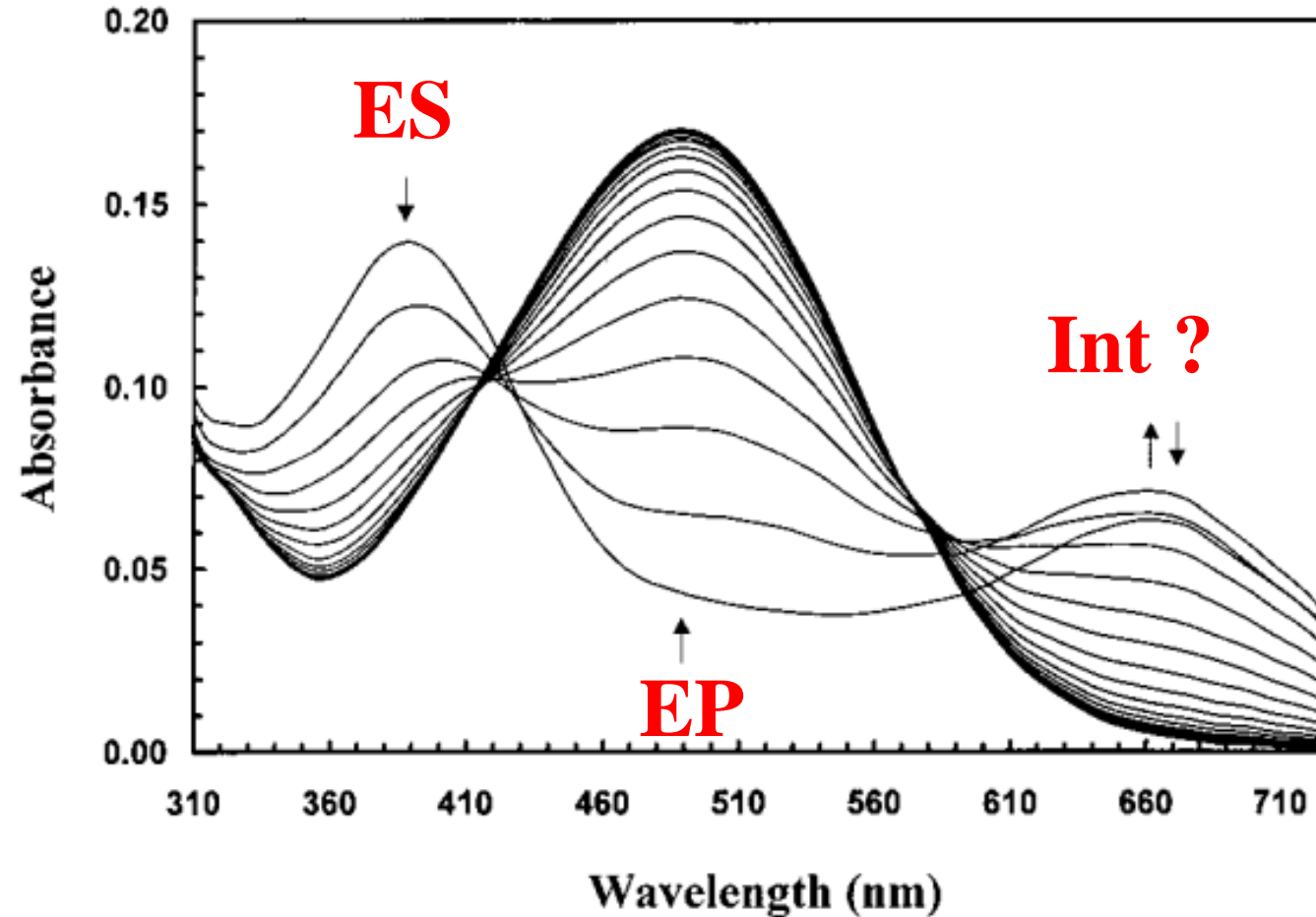
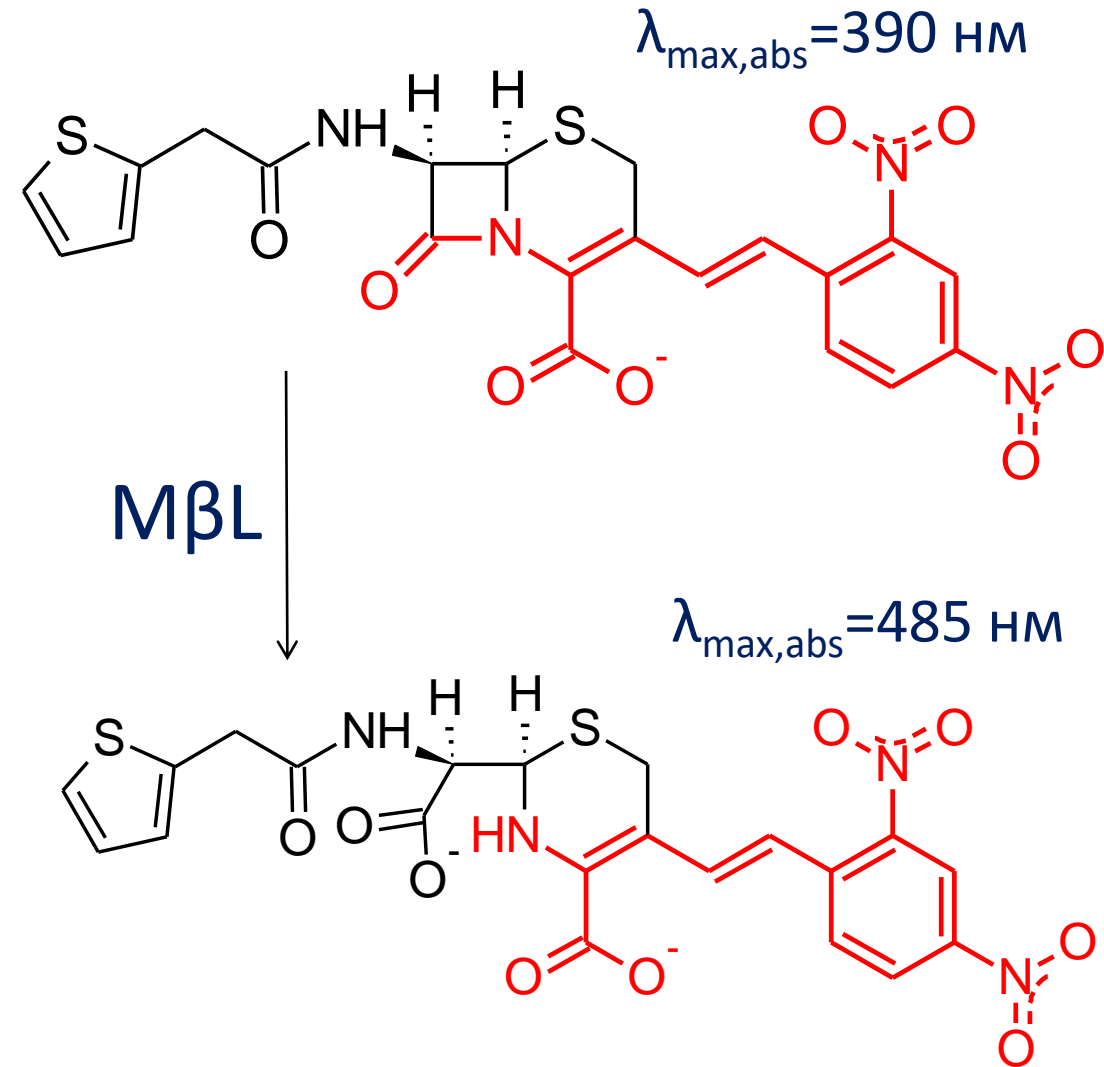
# Металло-β-лактамазы и антибиотикорезистентность



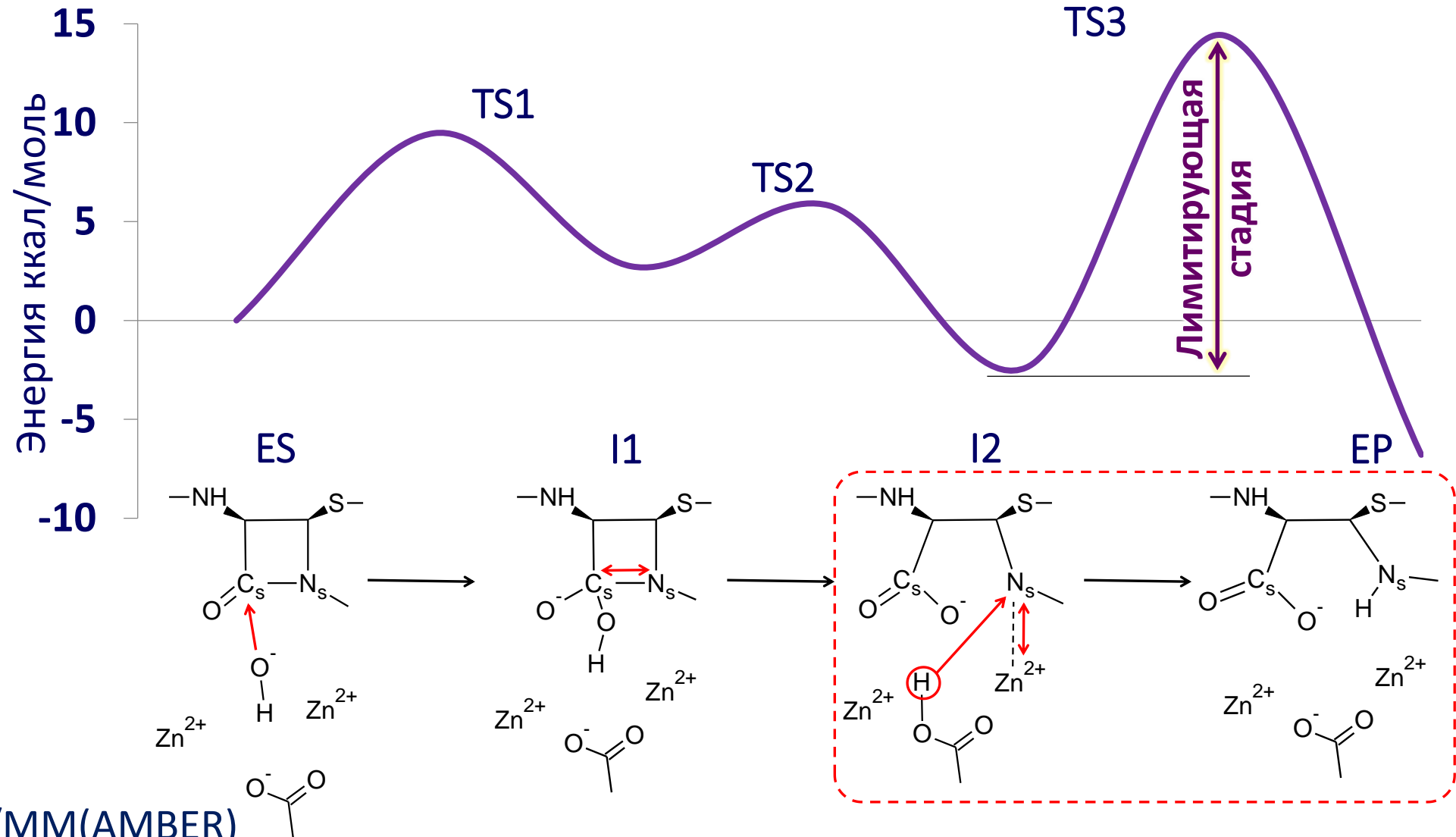
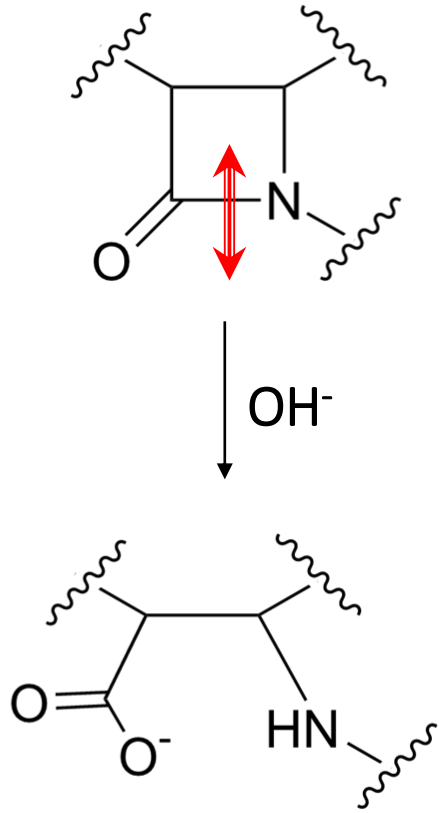
Резистентность возникает за счёт инактивации антибиотиков β-лактамазами



# Гидролиз цефалоспоринов в активном центре металло-β-лактамазы L1: молекулярный механизм и кинетика stop-flow



# Гидролиз цефалоспоринов в активном центре металло-β-лактамазы L1: молекулярный механизм и кинетика stop-flow



Расчёт профиля ППЭ:

QM(PBE0-D3/6-31G<sup>\*\*</sup>)/MM(AMBER)

\* M. G. Khrenova, A. V. Nemukhin. *J. Phys. Chem. B*, 2018.

# Гидролиз цефалоспоринов в активном центре металло-β-лактамазы L1: молекулярный механизм и кинетика stop-flow

увеличение детализации

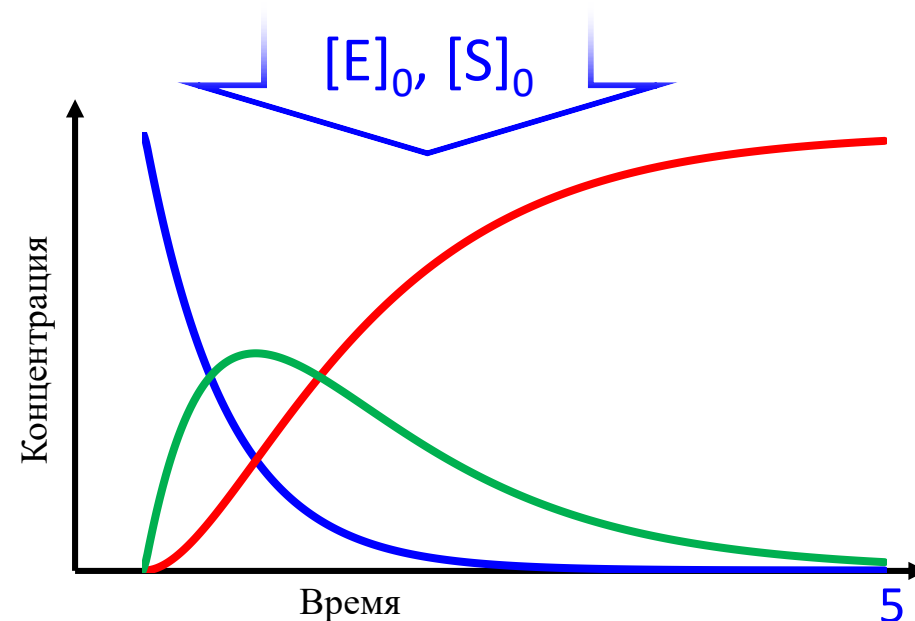
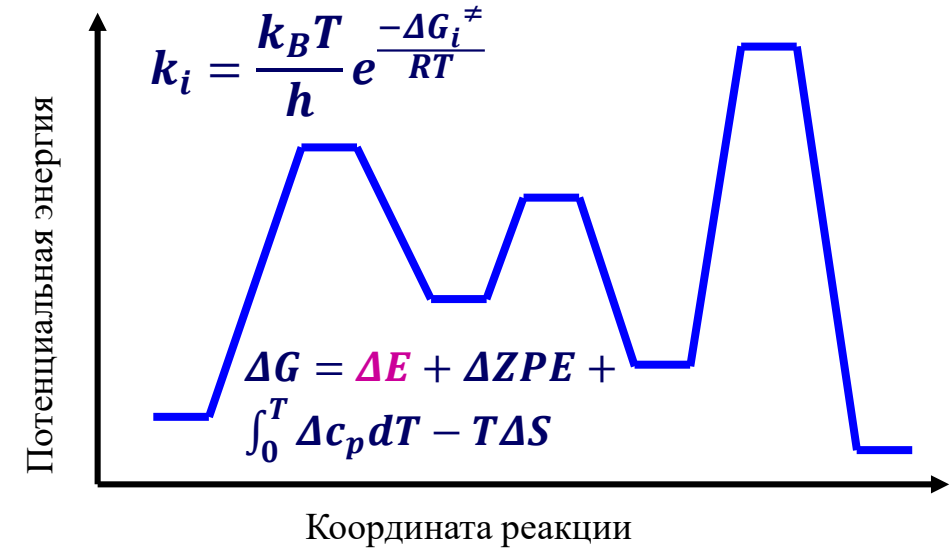
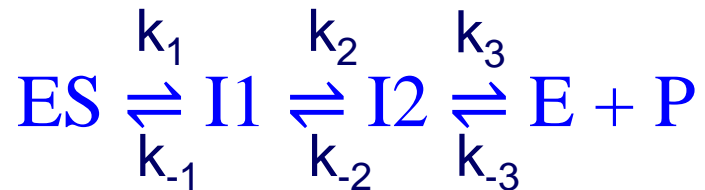
Схема Михаэлиса-Ментен:



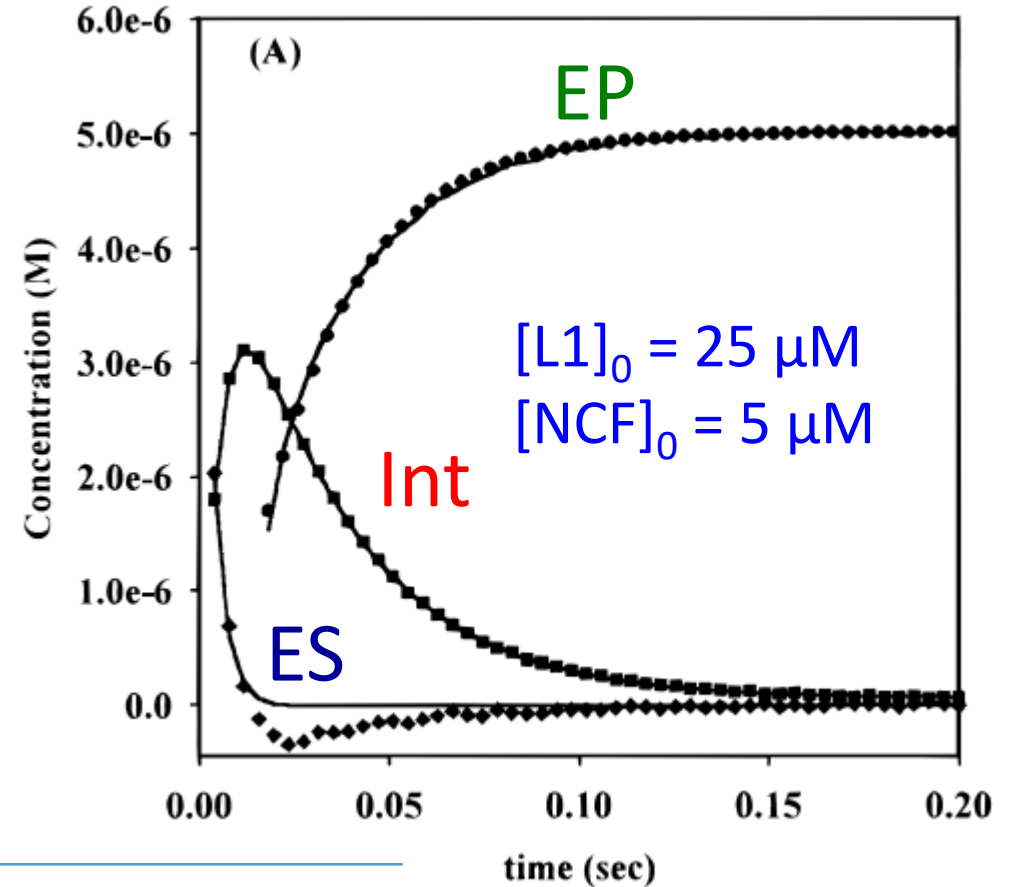
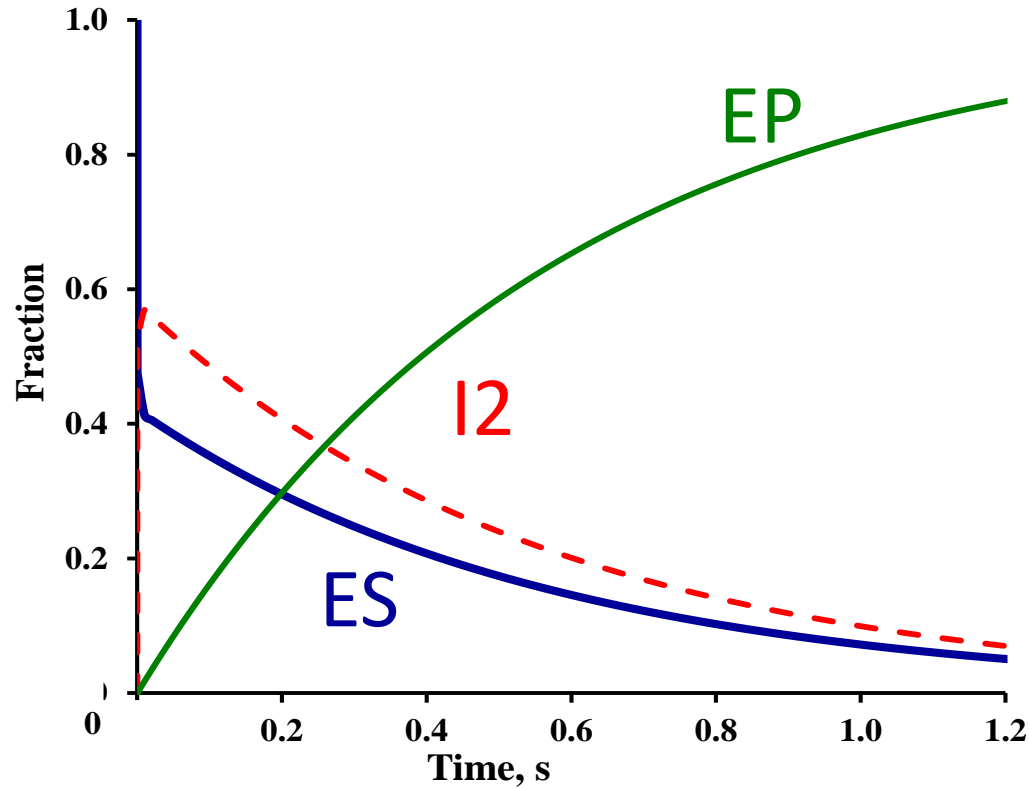
Кинетика единичного каталитического цикла:



Молекулярное моделирование:

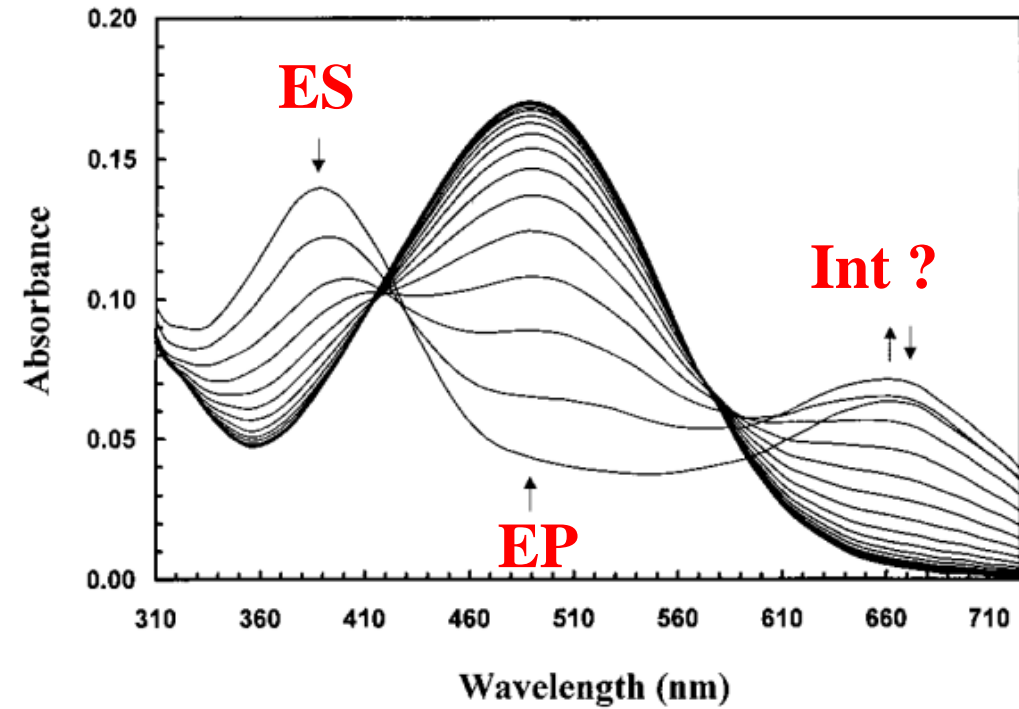
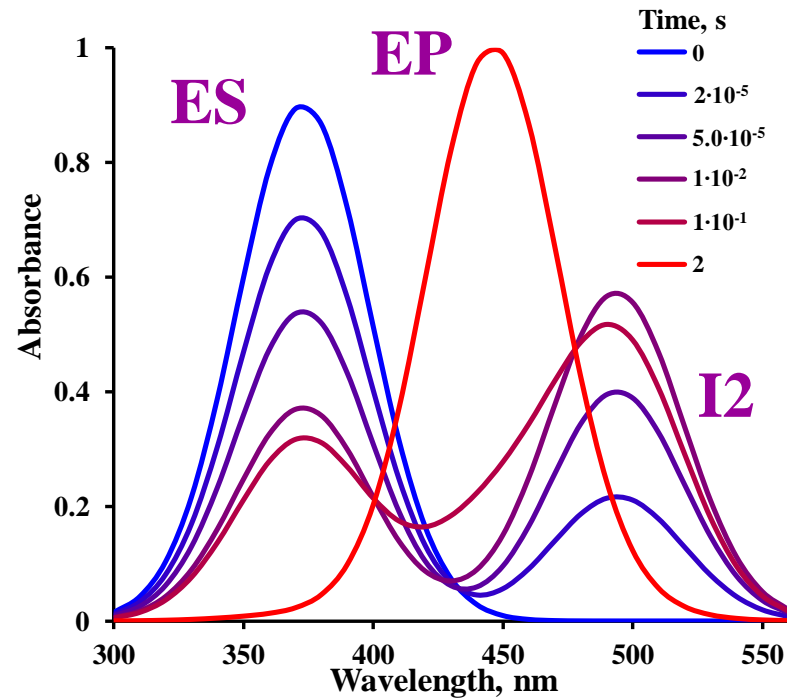


# Гидролиз цефалоспоринов в активном центре металло-β-лактамазы L1: молекулярный механизм и кинетика stop-flow



	$k_1, \text{c}^{-1}$	$k_2, \text{c}^{-1}$
Расчёт	$5 \cdot 10^5$	3
Эксперимент	$1.7 \cdot 10^2$	40

# Гидролиз цефалоспоринов в активном центре металло- $\beta$ -лактамазы L1: Энергии вертикальных $S_{0,\min} \rightarrow S_1$ переходов и спектры поглощения

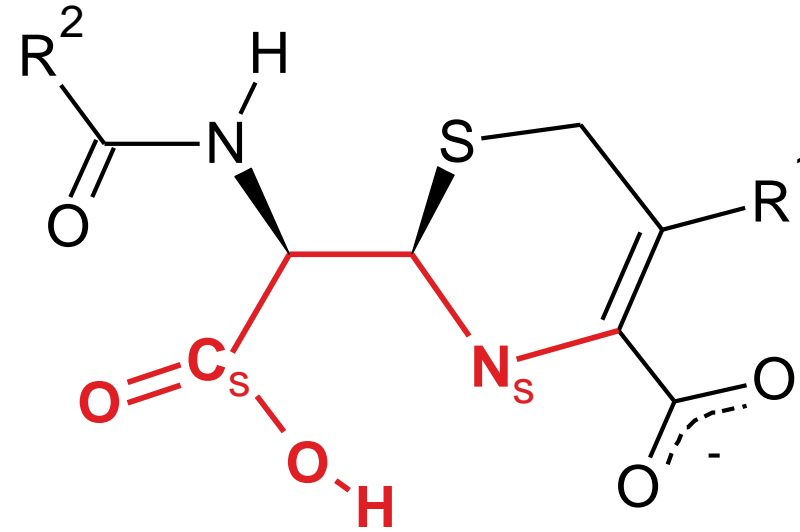


ES	I1	I2	EP
3.32 эВ	3.08 эВ	2.51 эВ	2.78 эВ
373 нм	403 нм	494 нм	447 нм

Расчёт энергий  $S_{0,\min} \rightarrow S_1$  перехода: TD-DFT CAM-PBE0/6-31G\*\*

# Реакционная способность антибиотиков цефалоспоринового ряда в активном центре металло-β-лактамазы L1

Антибиотик	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	k <sub>cat</sub> , с <sup>-1</sup>
Цефокситин			1.1
Цефсулодин			7.5
CGP-17520A			8.5
Цефепим			15
Нитроцефин			20
Цефалоридин			28
CGP-31523A			38
Цефалоспорин С			62
Цефотаксим			66
Цефуроксим			80

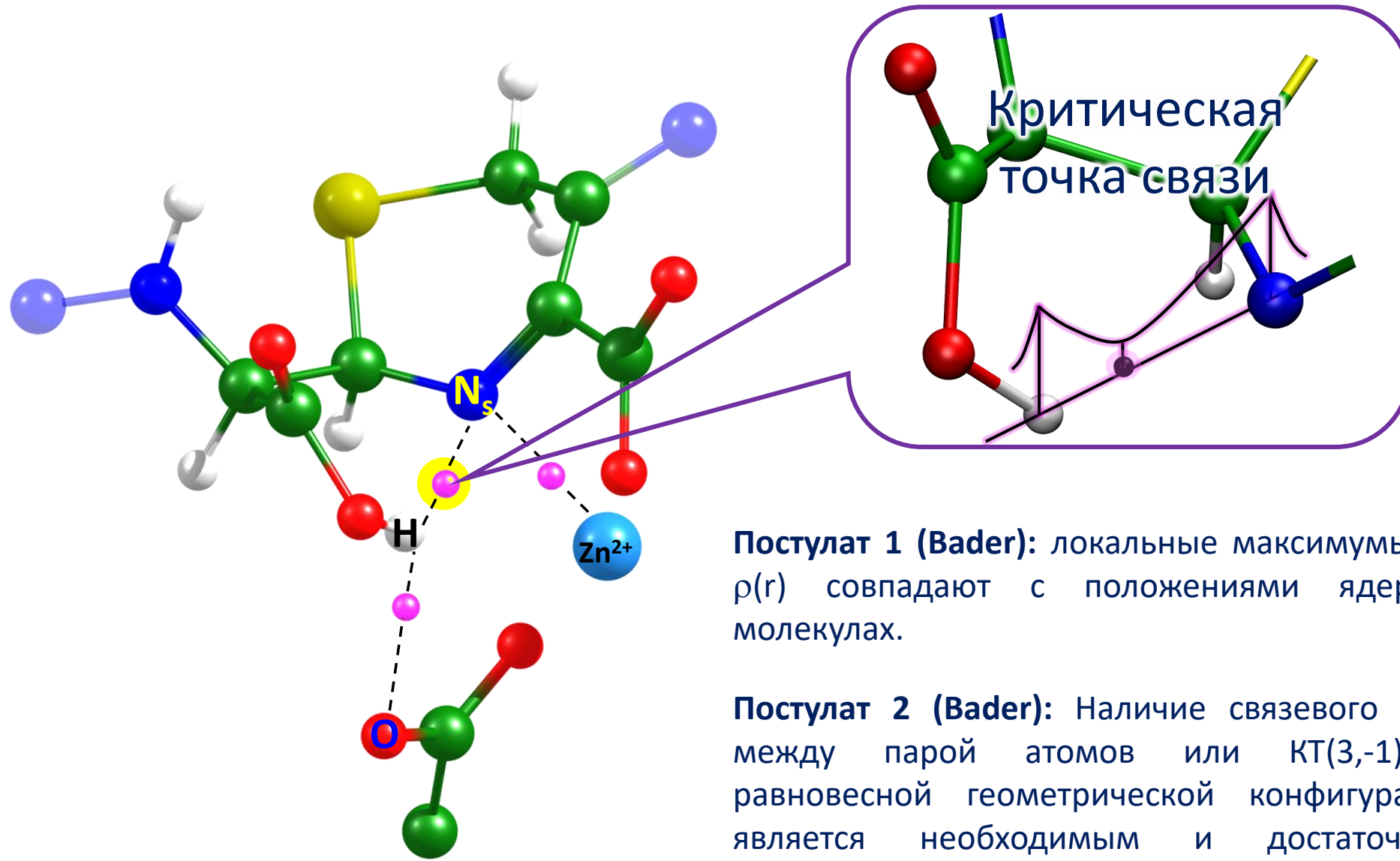


Различия констант скорости при 300 К менее 2 порядков, что соответствует разнице в энергетических барьерах менее 3 ккал/моль

\* M. W. Crowder, T. R. Walsh, L. Banovic, M. Pettit, J. Spencer, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998.  
 \* A. Felici, G. Amicosante, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995.

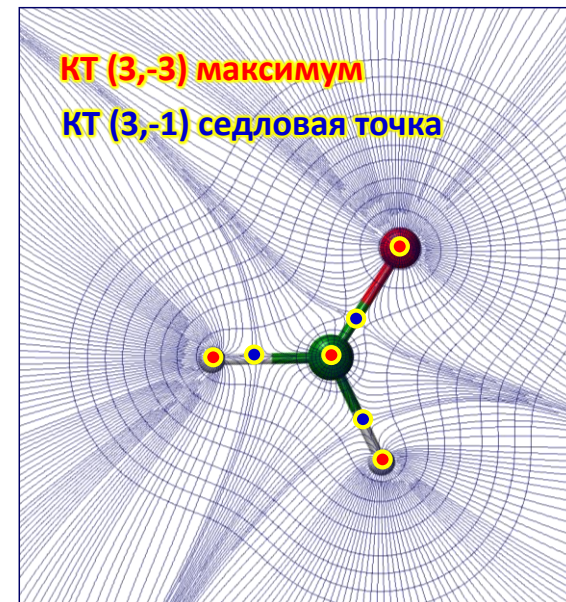


# Реакционная способность антибиотиков цефалоспоринового ряда в активном центре металло- $\beta$ -лактамазы L1



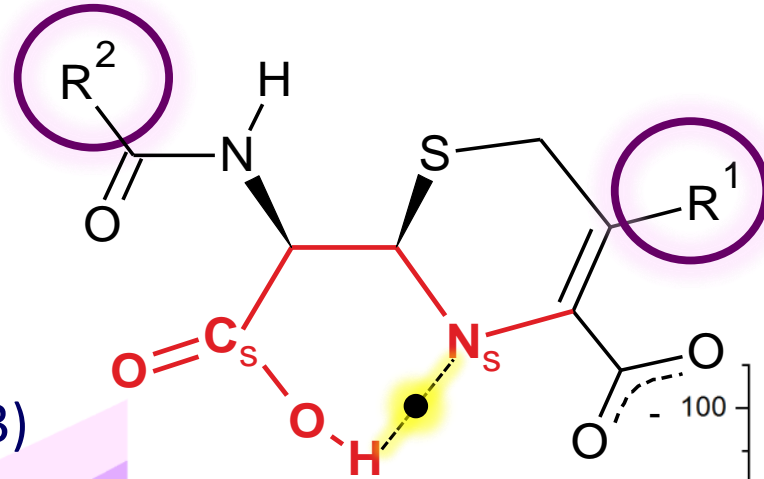
**Постулат 1 (Bader):** локальные максимумы ЭП  $\rho(r)$  совпадают с положениями ядер в молекулах.

**Постулат 2 (Bader):** Наличие связевого пути между парой атомов или КТ(3,-1) в равновесной геометрической конфигурации является необходимым и достаточным условием того, чтобы атомы были связаны.

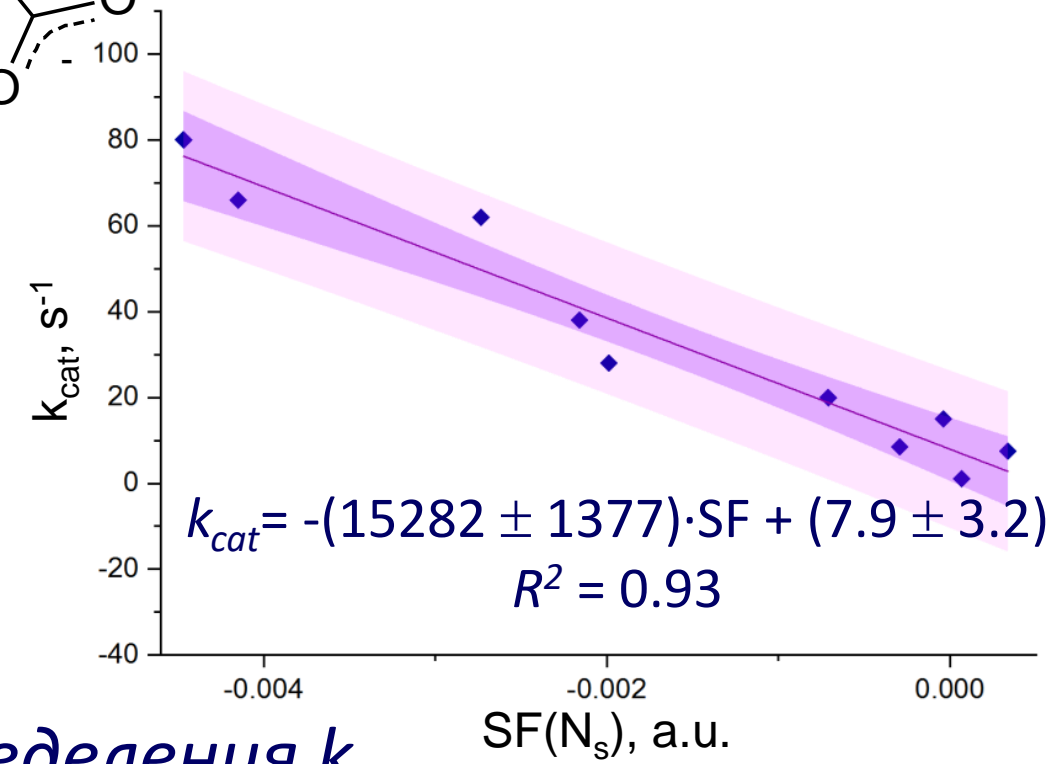
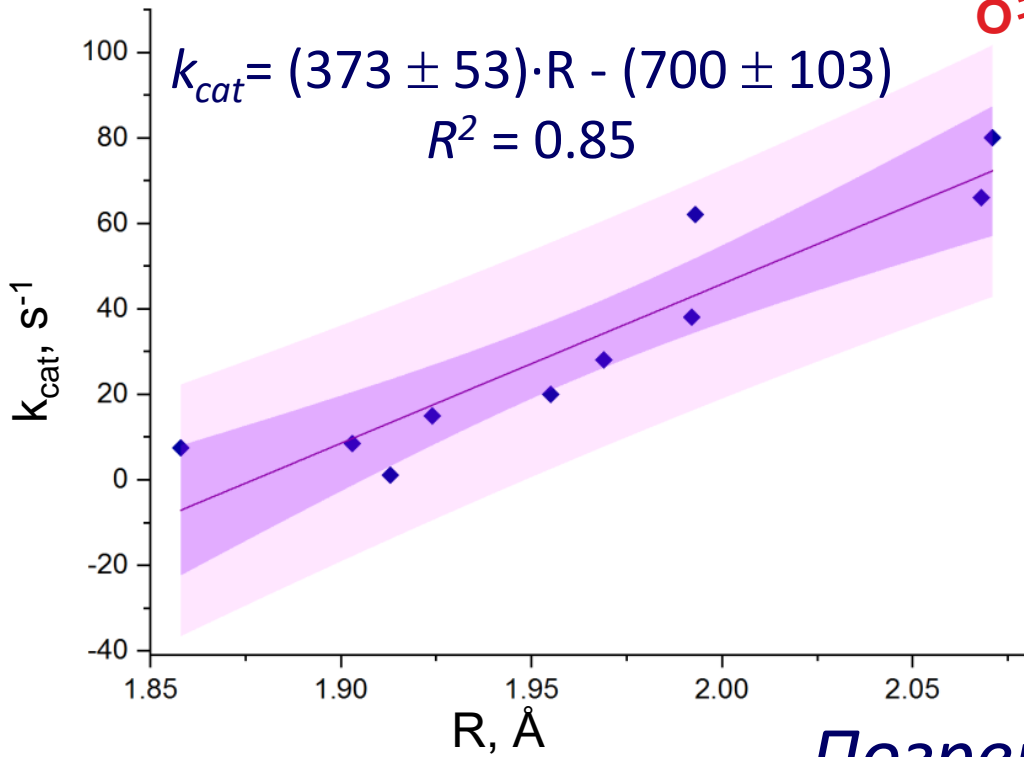


# Дескрипторы в критической точки связи $N_s \cdots H$

Расстояние



Функция влияния



Погрешность определения  $k_{cat}$

**200 s<sup>-1</sup>**

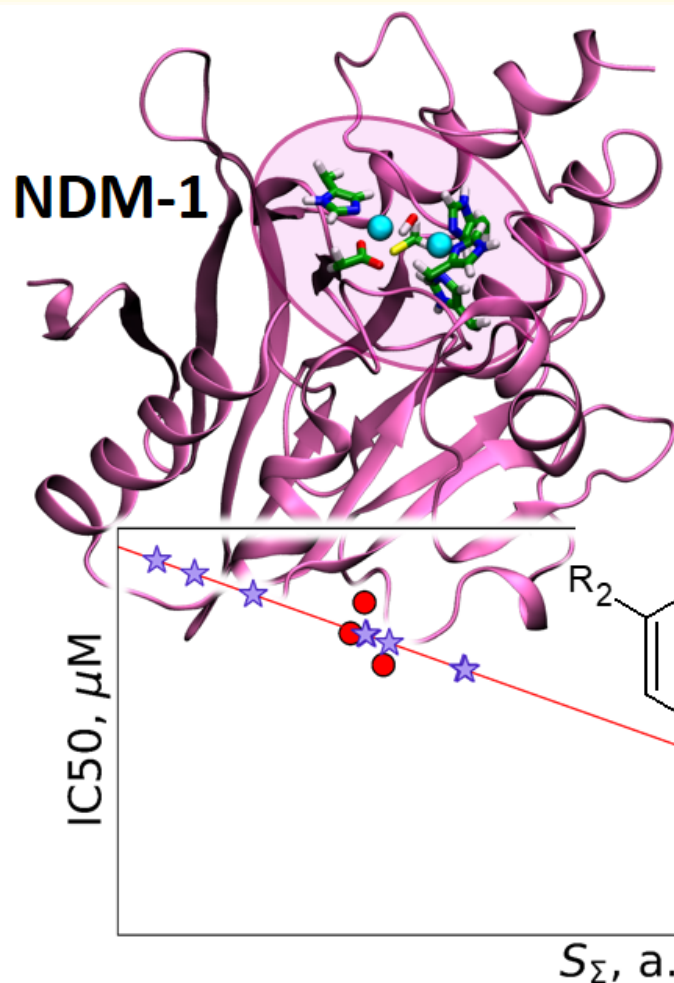
**10 s<sup>-1</sup>**

# Борсодержащие ингибиторы металло-β-лактамаз

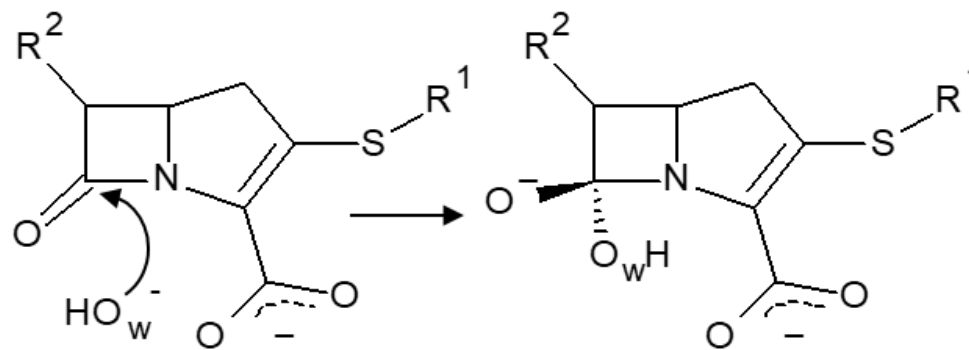
ВТОРНИК 06.04 в 14:30

БОРОНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИНИБИТОРУЮЩИЕ АГЕНТЫ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗЫ NDM-1

Кривицкая Александра Вячеславовна



**Substrate: imipenem**



**Inhibitor: boronic acid**

